

臨床病理検討会報告

癌性腹膜炎の1例

臨床担当：片山 貴史（研修医）・畑中 一映（消化器内科）
 病理担当：工藤 和洋（臨床病理科）・下山 則彦（臨床病理科）

A case of cartinomatous peritonitis.

Takashi KATAYAMA ,Kazuteru HATANAKA ,Kazuhiro KUDOH ,Norihiro SHIMOYAMA

Key words : primary serous papillary carcinoma of the peritoneum -
 carcinomatous peritonitis - chemotherapy

. 臨床経過および検査所見

【症 例】50歳代女性

【主 訴】腹部膨満

【現病歴】

第1回入院の約1ヶ月前より、下肢のむくみ・頻回下痢を自覚。徐々に腹満感増強あり、体重5kg増加を認めることから、入院2日前に当院消化器内科外来受診。腹水を認め、精査目的に第1回入院となった。

【既往歴】特記事項なし。

【家族歴】父：急性骨髄性白血病

【生活歴】飲酒歴：なし 喫煙歴：20歳から15本/日

【入院時現症】

意 識：JCS 0

身体所見：身長 159cm、体重 49kg、体温 37.2℃、脈拍 66bpm、整、血圧 102/68mmHg、Performance Status 0。肺音 清。心雑音なし。腹部は緊満・軟。波動を触知。心窩部から臍上部正中にかけて軽度圧痛あり。反跳痛・筋性防御なし。体表リンパ節を触知しない。

【入院時検査所見】

尿所見：

<尿検査>

比重 1.025、pH 6.0、Pro（-）、Glu（-）、Ket（-）
 潜血（2+）、uro 1.0、Bil（-）、混濁（-）、

<尿沈渣>

WBC 6.2/μl、RBC 77.0/μl、上皮細胞 1.4/μl、
 円柱 0.4/μl

血液検査：

< CBC >

WBC 5700/μl、Hb 12.0g/dl、Plt 30.1万/μl

<凝固系>

PT 11.0sec（基準値 10.5～12.5sec）

<生化学>

T-bil 0.2mg/dl、TP 6.7g/dl、Alb 3.2g/dl、

AST 34IU/l、ALT 14IU/l、LDH 371IU/l、
 ALP 221IU/l、-GTP 13IU/l、Amy 73IU/l、
 BUN 14mg/dl、Cre 0.5mg/dl、CPK 218IU/l、
 Na 144mEq/l、K 3.7mEq/l、Cl 105mEq/l、
 Glu 135mg/dl、HbA1c 5.1%、Fe 19μg/dl、
TIBC 208μg/dl、UIBC 189μg/dl

<血清学>

CRP 2.46mg/dl

<感染症>

HBs 抗原（-）、HCV 抗体（-）

<腫瘍マーカー>

CEA 1.4ng/ml（基準値 5.0ng/ml 以下）、

CA19-9 2838U/ml（基準値 37U/ml 以下）、

CA125 5000U/ml 以上（基準値 35.0U/ml 以下）

腹水穿刺液：

第1病日 比重 1.035、Pro 4.9g/dl、Glu 14mg/dl、
 細胞数 875/μl

第8病日 比重 1.033、Pro 4.9g/dl、Glu 24mg/dl、
 細胞数 1775/μl、ヒアルロン酸 10100ng/ml
 （基準値 50ng/ml 以下）

画像所見：

<胸腹部CT（入院2日前）>

腹部に多量の腹水貯留を認める。腹膜が全体に軽度肥厚しており、また大網内に軟部陰影も見られる（図1）。左腎に小嚢胞あり。膀胱・子宮に明らかな異常所見を認めない。腹腔内・骨盤腔内・縦隔・肺門に病的リンパ節腫大を認めない。両肺尖部に線状影や限局的な胸膜肥厚あり。胸膜肥厚や胸水を認めない。

【入院後経過】

入院当初は、腹水穿刺液にてヒアルロン酸高値であることから悪性中皮腫を、またCA19-9高値であることから膵癌など消化器原発の癌性腹膜炎を、さらにCA125高値であることから婦人科疾患などを鑑別にあげて精査を進めた。



図1 胸腹部造影 CT (入院2日前)

第1病日に施行した腹水穿刺による細胞診では adenocarcinoma (腺癌) の所見であった。

全身検索として腹部エコー, 胸腹部 CT, 上部消化管内視鏡, 経膈エコー, 内視鏡的逆行性胆道膵管造影 (ERCP), 下部消化管内視鏡, 頭部 MRI, 99mTcMDP 骨シンチグラムを施行したものの, 原発巣を特定できなかった。

婦人科の見解 (第6病日) では, CA125高値および腹水貯留, 卵巣正常大から, 漿液性表層性乳頭状腺癌 serous surface papillary carcinoma (以下 SSPC) も考えられた。一方で CA19-9高値を示す婦人科疾患は粘液性腫瘍である。両者を満たす疾患は婦人科原発というよりは消化器原発の方が考えやすいとの見解であった。

第14病日に PET 施行 (図2)。骨盤部左側に集積 (Max SUV 7.4) を認め, S 状結腸癌や左卵巣癌が疑われる所見。また脾背部にも集積を認め, 腹膜転移が考えられる所見であった。

しかし明らかな原発は依然として不明であり, 治療薬

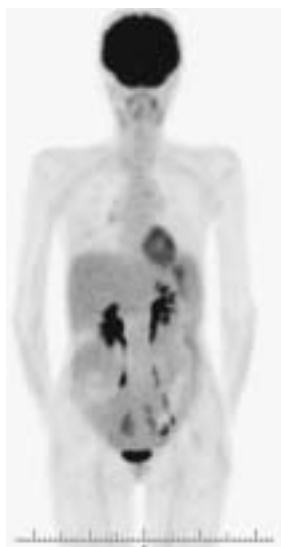


図2 PET (第14病日)

剤選択のため抗癌剤感受性試験 CD-DST を施行した。

< 抗癌剤感受性試験 (CD-DST 法) >

(腹水細胞診) (採取: 第17病日, 報告: 第26病日)

略称	薬剤名	T/C	感受性
5-FU (bolus)	フルオロウラシル	83.1%	低
CPT-11	イリノテカン	73.1%	低
MMC	マイトマイシン C	75.9%	低
ADR	アドリアマイシン	74.5%	低
CDDP	シスプラチン	62.3%	低
L-OHP	オキサリプラチン	86.9%	低
TS-1	FT+CDHP+Oxo	59.7%	中
TXL	タキソール	44.0%	高
GEM	ゲムシタピン	38.2%	高

(T/C: 抗癌剤処理 (T) / 抗癌剤非処理 (C))

高感受性 T/Q %] 50

中等度感受性 50 < T/Q %] 60

低感受性 T/Q %] > 60

第28病日, 外科で腹腔鏡下腹腔内腫瘍生検術を施行。組織診の結果, 免疫染色では中皮腫は否定的であり, 腺癌の所見であった。

< 腹腔鏡下腹腔内腫瘍生検術, 組織診 (第28病日) >

診断: consistent with adenocarcinoma

所見: (1) 腹膜 核小体が明瞭で腫大した核を持つ異型細胞が小型胞巣状に増生している。免疫染色では腺癌の所見で, 腹膜原発とすれば primary peritoneal serous papillary carcinoma (normal-sized ovarian carcinoma syndrome) が考えられる所見。

(2) S 状結腸間膜 (1)と同様の所見。

(3) 右付属器 (一部生検) 卵巣の間質組織が認められる。明らかな悪性の所見は認められない。

(4) 左付属器 (一部生検) 卵巣組織と共に異型細胞の集塊が採取されている。

< 免疫染色 >

腺癌マーカー		中皮腫マーカー	
Ber-EP4	+	Calretinin	一部で微弱 +
CA19-9	-	podoplanin (D2-40)	-
CD15 (LeuM1)	faintly +	caldesmon	-
PgR	partly +	Cytokeratin 5/6	未検
ER	-		

Ber-EP4: 種々の上皮細胞, 特に乳管上皮など腺管細胞の表面に強く反応。中皮細胞ではほとんど反応しない。

PgR: Progesterone-Receptor, ER: Estrogen-Receptor

Calretinin: 正常では中皮, 精巣・卵巣のステロイド産生細胞, 神経組織, mast cells などでも陽性。

Podoplanin, D2-40: リンパ管内皮細胞マーカー。中皮腫と腫瘍との鑑別にも用いられることもあるが, 腫瘍細胞でも細胞膜に陽性を示すことがある。

【治療方針】

CD-DSTの結果から, TXL, GEMの感受性が高く, 次いでTS-1も中等度の感受性を示し, 有効である可能性が示唆されていた。一方でCDDPは低感受性であった。

また組織診の結果から, 腹膜原発腺癌, および正常大卵巣癌症候群が考えられたが, 原発不明の腹膜腺癌として考えると, 胃癌腹膜播種の症例に有効なTS-1 + PTXのレジメンが想起された。

また婦人科の見解(第33病日)としても, 消化器系腫瘍に準じた化学療法を行い効果を確認した上で, 婦人科的な子宮付属器摘出術の適応を考慮する, という選択肢が提案されていた。

以上の経緯から, TS-1 + PTXのレジメンより治療開始することとした。

【治療経過】

レジメン

- ・TS-1 (100mg/day)(day1-14) + PTX (50mg/m²) (day1, 8, 15) 6コース施行(第42~189病日)
- ・TS-1 (100mg/day)(day1-14)(第197病日)
- ・PTX (day1, 8) 1~3コース施行(第286, 296, 317病日)
- ・GEM (day1, 8, 15) #1コース目(1000mg, 1000mg, 1400mg)(第337病日)
- ・TS-1併用(80mg/2×)(第365病日) 倦怠感, 嘔吐のため第373病日で中止。
- ・GEM (day1, 8, 15) #2コース目(第366病日)(初日1200mgの1回のみで終了)
- ・MTX (115mg) / 5-FU (690mg) 1回のみ投与。(第385病日)

TS-1 + PTXを1コース終了した時点(第63病日)で, 腹水貯留減少しており, 副作用も特に認めなかったため, 以降は外来にて化学療法を継続した。第203病日のCTでは腹水はほぼ消失していた(図3)。第217病日施行

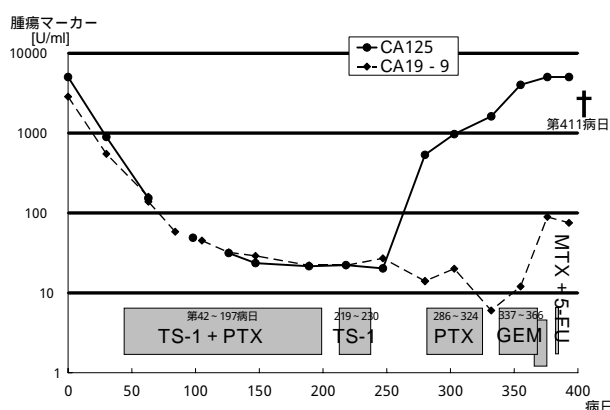


図3 CT(第203病日): 腹水はほぼ消失

のPETでは以前集積のあった部分も集積消失していた。その後痙攣を疑うびくつきがあり, 第230病日より内服中止。その後痙攣は軽減した。

第275病日頃から体調悪化し, 胸部圧迫感, 腹部膨満感, 下痢を生じた。第281病日当科外来受診, 腹水穿刺にて3200ml排出した。PTX再開し, 第303病日の腹部エコーでは腹水消失。しかし第317病日外来受診時には再び腹部膨満感を認め, やがて腹痛, 呼吸苦も生じてきた。第329病日救急外来受診し入院。エコーで腹水推定量4780mlであった。入院後は一旦腹水も減少したが, 嘔気持続, 胃管チューブ留置にて補液・吸引が連日10 l/dayに及んでいた。倦怠感が強く体力も減少したため Best Supportive Careの方針とし, 緩和ケアチーム介入。

第397病日からご本人の希望もありドルミカム投与開始。デキサメタゾン(デキサート®)開始。第401病日よりフェンタニル経皮吸収型製剤(デュロテップMTパッチ®)導入。第410病日より血圧70mmHg台。第411病日永眠。



・ 臨床上的の問題点 剖検で明らかにしたい点

原発巣の確定(卵巣原発, あるいは卵巣表皮を含む腹膜原発)

・ 病理解剖所見

【肉眼所見】

身長158cm, 体重36.3kg。 るいそう著明。 大腿, 上肢の皮膚に点状出血を認める。 腹部軽度膨満。 瞳孔は散大し左右とも7mm。 体表リンパ節触知せず。 死斑背部にごく軽度。 死後硬直ごく軽度。 下腿浮腫あり。

腹部切開で剖検開始。 皮下脂肪厚腹部 5mm。

心臓 210g, 9.5×9.5×4.0cm。 左室壁厚 1.2cm。 右室壁厚 0.4cm。 左肺 270g, 20.5×11.5×4.0cm。 右肺 350g, 22.0×13.0×4.0cm。 肺動脈に血栓が見られた。

断面は軽度のうっ血の所見。

肝臓 22×14.5×7.5cm。軽度のうっ血,胆汁うっ滞を認める。脾臓 8×6×4cm。脾臓は断面正常。左腎臓 155g, 12×8.5×3.5cm。皮質厚 0.6cm。軽度のうっ血の所見。右腎臓 165g, 12×6.5×3.5cm。皮質厚 0.5cm。腎門部が固くなっていた。断面では腎盂の拡張と膿尿の貯留を認め腎盂腎炎の所見。左副腎 2.1g。右副腎 3.8g。食道,気管は著変なし。大動脈の粥状動脈硬化はごく軽度。

消化管,脾臓,脾臓,肝臓,子宮,膀胱といった腹部臓器は一塊となっており,癌性腹膜炎として問題ない所見であった(図4)。腹部臓器の断面では卵巣腫瘍の所見は確認できず腹膜原発腺癌(いわゆる正常大卵巣癌症候群)が考えられた(図5,6)。

以上癌死として問題ない所見である。

【肉眼解剖診断(暫定)】

1. 腹膜原発腺癌 転移: 明らかでない
2. るいそう・悪液質状態
3. 肺動脈血栓症
4. 右腎盂腎炎
5. 肺うっ血
6. 肝 軽度うっ血+軽度胆汁うっ滞

【病理解剖学的最終診断】

主病変

癌性腹膜炎 漿液性腺癌

浸潤転移 十二指腸,脾臓,腸管壁,膀胱壁。脾被膜,肺(顕微鏡的)。脾周囲リンパ節。

副病変

1. るいそう・悪液質状態
2. 肺動脈血栓症
3. 右腎盂腎炎
4. 気管支肺炎+慢性肺うっ血
5. うっ血肝+肝内胆汁うっ滞
6. 多発性心筋壊死

【総括】

腹膜では核小体が明瞭で腫大した核を持つ異型細胞が管状,乳頭状に増生し(図7),多数の砂粒小体(図8)を形成している。リンパ管侵襲,血管侵襲が著明である。免疫染色ではBerEP4(+)(図9),CD15(LeuM1)(partly+),calretinin(-),D2-40(-),CK7(+),CK20(-)。漿液性腺癌の所見である。卵巣実質内(標本32)の癌病変が6×4mmで,Gynecologic Oncology Group^{1),2)}の卵巣外漿液性表層乳頭状癌の診断基準を満たしていないものの,卵巣の腫大がほとんど見られないこと,生前の生検による組織欠損部位を經由して卵巣内に癌が浸潤した可能性があることから腹膜原発の可能性が否定できない所見である。腸管では粘膜下層まで,膀

胱では筋層への浸潤が見られた。脾頭部では十二指腸と脾の間隙を經由して両者に浸潤していた。脾臓の被膜,肺には顕微鏡的に転移が認められた。

両肺下葉では肺胞内への好中球浸潤,滲出反応,出血が見られ気管支肺炎の所見。心不全細胞も見られ慢性肺うっ血の所見を併発している。

肝臓ではうっ血軽度。小葉中心では肝細胞に褐色顆粒。ほか毛細胆管,細胆管内に胆汁うっ滞を認める。敗血症,高サイトカイン血症で出現するとされる所見である。

心臓では孤立性の壊死細胞が多数認められた。

以上,漿液性腺癌による癌性腹膜炎による癌死の所見である。右腎盂腎炎,気管支肺炎,肝内胆汁うっ滞,多発性心筋壊死を伴っていた。

卵巣外原発性腹膜癌(Extraovarian primary peritoneal carcinoma; EOPPC)診断基準(Gynecologic Oncology Group; GOG, 1993)^{1),2)}

両側卵巣は正常大あるいは生理的に軽度の腫大を示す

卵巣外の病巣は卵巣表面の病巣より大きい

卵巣への浸潤は全く存在しないか,あっても表層上皮に局限して5×5mm以下の実質浸潤

組織学的に卵巣の漿液性乳頭状腺癌に類似もしくは同一の像を示すもの

・臨床病理検討会における討議内容のまとめ

- ・卵巣癌の腹膜播種の可能性はないのか
通常の卵巣の漿液性腺癌は卵巣で大きな腫瘤を形成してから卵巣を破って外に腫瘍が出る。今回は卵巣の腫大はほとんど見られていないため卵巣原発は考えがたい。
- ・管状腺癌は一般的に高分化から低分化までバリエーションがあるが,中皮由来と考えられる本例においても一般の管状腺癌と同様にバリエーションは認められたのか
本例はどの部分も同じ程度の分化度であった。
- ・卵巣実質内病変と腹膜病変との連続性はあったか,癌が卵巣生検された部位を經由して腹膜から卵巣内に侵入した所見は確認できているのか
腫瘍が大きいため生検部分の同定については困難である。

・症例のまとめと考察

原発巣不明の癌性腹膜炎の1症例を経験した。腹膜生



図4 腫瘍で一塊となった腹部臓器

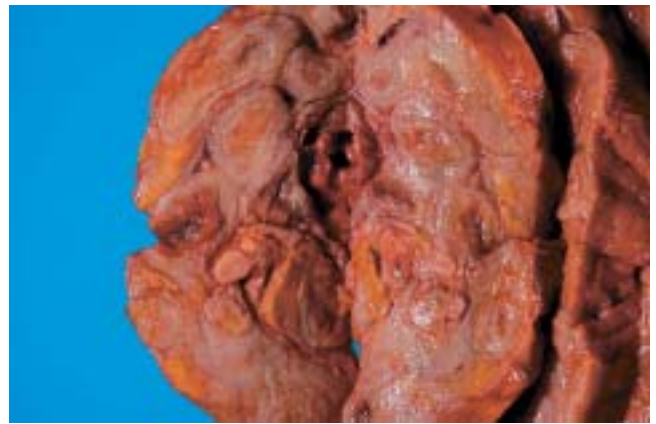


図5 腫瘍で一塊となった腹部臓器 (未固定)



図6 腫瘍で一塊となった腹部臓器 (固定後)

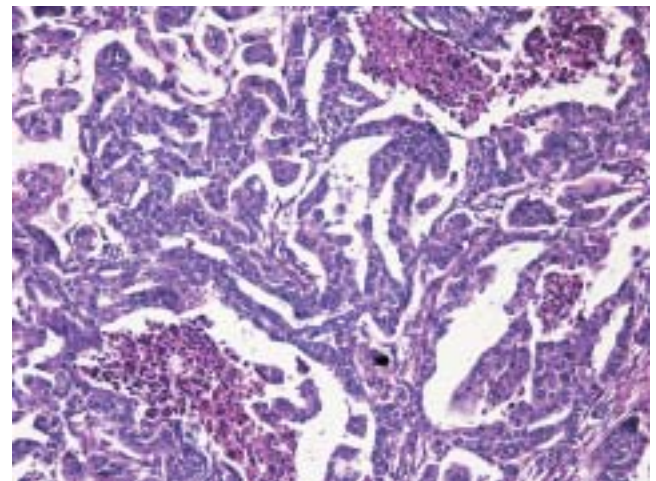


図7 腫瘍組織像：漿液性腺癌の所見 (HE 対物20倍)

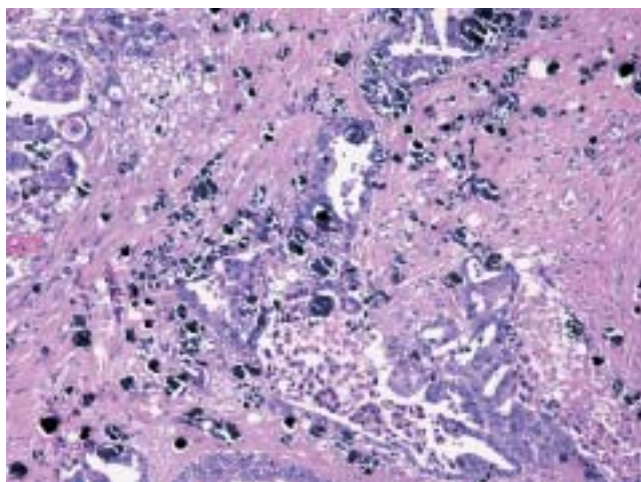


図8 腫瘍組織像：砂粒小体を認める (HE 対物20倍)

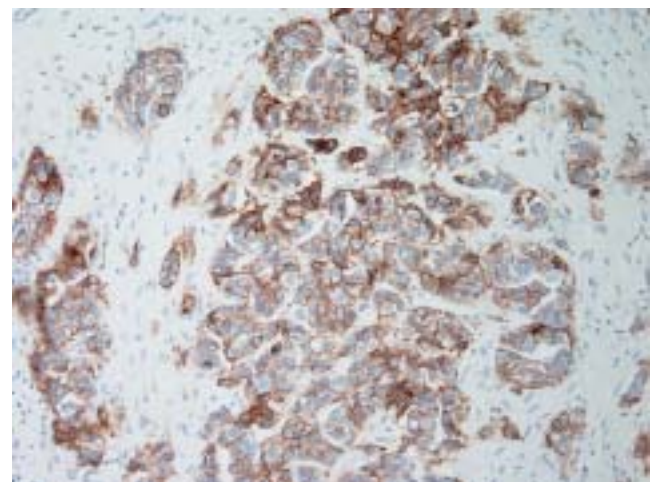


図9 免疫染色 Ber-EP4 (対物20倍)

検では腺癌の所見であったが、明らかな原発巣が特定できなかった。そのためCD-DST法の結果をもとに、消化管腫瘍腹膜播種に準じた化学療法にて加療した。治療開始から第370病日後に死亡した。剖検の結果、卵巢実質内の病変部が6×4mmと比較的小さく、卵巢生検後播種の可能性を考慮すると必ずしも卵巢原発とはいえない所見と考えられた。よって腹膜原発の卵巢外漿液性表層乳頭状癌の診断となった。

1989年にFeuerらは正常大卵巢癌症候群 (Normal-sized ovary carcinoma syndrome, 以下NSOCS) について定義している³⁾。それによるとNSOCSは、開腹時に卵巢がほぼ正常大であって、びまん性の転移巣が腹腔内に散在するものであり、悪性中皮腫、性腺外Müller管腫瘍、多臓器からの転移性卵巢癌、卵巢原発性癌が含まれる。なお、これら4つの疾患の治療法や予後は異なっており、単一の疾患としてではなく、区別して取り扱うことが臨床的に重要であると認識されるようになった。病理解剖所見の総括の項目で触れた卵巢外原発性腹膜癌 (EOPPC) は、NSOCSに含まれる4疾患のうち性腺外Müller管腫瘍に該当する。Müller管は子宮の原基であり、胎生期に体腔上皮の陥入により発生する⁴⁾。よって腹膜中皮、卵巢表層上皮は、Müller管由来の臓器 (卵管上皮や子宮内膜) と同様に、中胚葉から分化した胎生体腔上皮を共通の起源とする⁵⁾ことから、これらをsecondary Müllerian system (SMS) と呼ぶ概念もある⁶⁾。

本症例においても腹膜生検にて腺癌の所見が得られたが、上記のように腹膜も中胚葉由来であることを考慮すると、この生検結果も考えにくいものではない。その組織発生が卵巢原発か腹膜原発かを、免疫組織化学によって鑑別する手法は確立されておらず、その鑑別は非常に困難である⁶⁾。特に本症例は卵巢生検後であり、生検後播種の可能性を考えると、その病変部の大きさを一概に定義に照らし合わせることの妥当性にも議論の余地があり、その点でもどちらが原発かを評価するのは困難であったといえる。

なお卵巢外腹膜漿液性乳頭状腺癌 (extraovarian peritoneal serous papillary carcinoma; EPSPC) に対する抗癌剤の選択としては、プラチナ製剤 (シスプラチン) を併用した化学療法に反応するという報告が多い^{8,9)}。また卵巢癌治療として用いられるパクリタキセルとカルボプラチンの併用化学療法 (TJ療法) にて効果を示した例も多い^{10,11,12)}。平下らによる本邦71例の検討では、化学療法が施行されたほぼ全例でシスプラチンま

たはカルボプラチンが使用されていた¹³⁾。一方でS-1投与にて病変部の縮小を認めなかった症例報告もある¹⁴⁾。

本例におけるCD-DSTではCDDPは低感受性との結果であった。実際、本例でCDDPは用いなかったが、CD-DSTの結果と臨床での実際の投与効果との相関性とそのアセスメントについては今後の課題と思われる。

【参考文献】

- 1) Bloos JD et al. Gynecol Oncol, 1993; 50: 347-351.
- 2) 福永真治: 腹膜原発漿液性腫瘍, 石倉浩他, 卵巢腫瘍病理アトラス, 文光堂, 2004, p311-315.
- 3) Feuer GA: Normal-sized ovary carcinoma syndrome. Obstet Gynecol. 1989, 73: 786-792.
- 4) 片淵秀隆: エニグマティックな骨盤臓器疾患; 子宮内膜症. エンドメトリオーシス研究会誌, 2008; 29: 22-31.
- 5) 高橋裕, 山口哲哉, 武田亮二ほか: 腹膜漿液性乳頭状腺癌の1例 - 疾患概念に関する考察も含めて -. 日消外会誌, 2006; 39(5): 602-607.
- 6) Lauchlan SC: The secondary Müllerian system. Obstet Gynecol Surv, 1972; 27(3): 133-146.
- 7) 砂原昭一, 佐々木茂, 清水篤ほか: 正常大卵巢癌症候群の1例. 日産婦神奈川会誌, 2007; 43(2): 57-59.
- 8) 長谷川健司, 鎌野尚子, 小倉徳裕ほか: 原発巣不明の癌性腹膜炎にて発見された腹膜原発漿液性乳頭状腺癌の1例. 日消外会誌, 2002; 35(11): 1749-1753.
- 9) 海野洋一, 楯真一, 平敷好一郎ほか: 当科における卵巢外原発性腹膜癌7症例についての検討. 日産婦関東連会報, 2006; 43: 423-427.
- 10) 木下敏史, 友國弘隆, 川田昭徳ほか: 腹膜原発漿液性腺癌の1例. 香川労災病院雑誌, 2003; 9: 153-155.
- 11) 山崎則行, 元林和彦, 北川まり子: 再発の度に化学療法が奏功した正常大卵巢癌症候群の1例. 南大阪医学, 2004; 52(1): 59-67.
- 12) 小出千絵, 谷本博利, 佐野祥子ほか: 術前評価にて正常大卵巢癌症候群の5症例. 広島医学, 2007; 60(7): 435-437.
- 13) 平下禎二郎, 野口剛, 田中栄一ほか: 腹膜原発漿液性乳頭腺癌の1例. 日臨外会誌, 2009; 70(1): 228-232.
- 14) 進士明宏, 原悦雄, 武川建二ほか: 腹膜原発漿液性乳頭状腺癌の1例. 癌と化学療法, 2009; 36(3): 497-500.